

⑤

Int. Cl.:

C 07 d, 51/48

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



04/30482

⑥

Deutsche Kl.: 12 p, 7/01

⑩

# Offenlegungsschrift 2120 663

⑪

Aktenzeichen: P 21 20 663.3

⑫

Anmeldetag: 27. April 1971

⑬

Offenlegungstag: 11. November 1971

Ausstellungsriorität: —

⑭

Unionspriorität

⑮

Datum: 27. April 1970

⑯

Land: Japan

⑰

Aktenzeichen: 36494-70

⑲

Bezeichnung: Chinazolindion-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., Tosa, Saga (Japan)

Vertreter gem. § 16 PatG: Schrumpf, F., Dipl.-Chem., Patentanwalt, 5160 Düren

㉓

Als Erfinder benannt Yabuuchi, Takahiro, Hyogo; Fujimura, Hajime; Nakagawa, Akira; Kimura, Ryuichi; Kyoto (Japan)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DP 2120 663

BEST AVAILABLE COPY

2120663

Patentanwalt  
Dipl.-Chem. F. Schrumpf  
516 Düren  
Koenenstraße 20

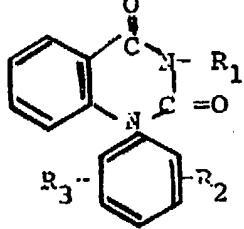
23.4.1971  
H 196

Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.  
Tosu, Saga Prefectur, Japan

Chinazolindion-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Priorität: 27. April 1970 Japan No. 36494/70

Als Antiphlogistica und Anodyna sind Verbindungen wie Dimethylaminophenazon, Mefenaminsäure und Flufenaminsäure bekannt, die jedoch insofern nachteilig sind, als sie gastroenterische Reizzungen verursachen können. Es wurde nun gefunden, daß gewisse Chinazolindion-Derivate eine ausgezeichnete entzündungshemmende und schmerzstillende Wirkung besitzen, ohne Magen-Darm-Störungen hervorzurufen. Es handelt sich dabei um Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel



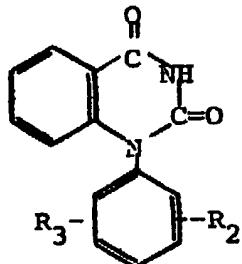
worin R<sub>1</sub> Alkyl, substituiertes Alkyl oder Acyl,  
R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> Wasserstoff, CF<sub>3</sub>, eines oder mehrere der  
Halogenatome Cl, Br und F, Methyl, Methoxy oder Äthoxy  
bedeuten.

Auf die überraschenden Eigenschaften dieser Chinazolindion-Derivate wird im nachfolgenden näher eingegangen.  
Die Erfindung löst ferner die Aufgabe, ein Verfahren zu entwickeln, durch das sich die genannten neuen Chinazolin-dione bequem und in hoher Ausbeute herstellen lassen.

109846 / 1957

- 2 -

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> die gleiche Bedeutung haben wie oben) mit Verbindungen der allgemeinen Formel R<sub>1</sub> X oder (R)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (worin R<sub>1</sub> die gleiche Bedeutung hat wie oben, R eine niedere Alkylgruppe und X ein Halogenatom ist) zu den gewünschten Chinazolin-Derivaten umgesetzt. Die Reaktion des erfindungsgemäßen Verfahrens lässt sich also als Alkylierung auffassen.

Die oben als Ausgangsmaterialien für das erfindungsgemäße Verfahren genannten Verbindungen lassen sich in guter Ausbeute durch Umsetzung von N-Phenylantranilsäure, die gegebenenfalls am Stickstoff substituiert sein kann, mit Harnstoff darstellen.

zu den Chinazolin-Derivaten, die wie gesagt als Ausgangsmaterialien verwendbar sind, gehören 1-Phenyl-2,4(1H, 3H)-chinazolin und seine in 1-Stellung substituierten Derivate  
 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin,  
 1-(3'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin,  
 1-(2',3'-Dichlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin,  
 1-(2'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin,  
 1-(4'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin,  
 1-(3',4'-Dichlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin,  
 1-(2',6'-Dichlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin,  
 1-(3'-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin,  
 1-(4'-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin,  
 1-(3'-Bromphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin,  
 1-(2',3'-Dimethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin,

- 3 -

1-(3'-Methoxyphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion,  
 1-(4'-Äthoxyphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und  
 1-(3'-Methylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion.

Eine Gruppe von Verbindungen, die erfindungsgemäß als Alkylierungsmittel für die vorgenannten Ausgangsmaterialien verwendet werden, lässt sich mit der allgemeinen Formel  $R_1X$  bezeichnen, in der  $R_1$  eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe ist, die ihrerseits durch Aryl, Halogen, Hydroxyl, Amino, Alkoxy- Alkylthio-, Phenoxy-, Acyloxy-, Acyl-, Carbamoyloxy- oder Carbamoylalkoxy substituiert sein kann. Als Beispiele sind zu nennen Äthyljodid, n-Butylbromid, Iso-amyljodid, Benzylbromid, 1-Brom-2-chloräthan, Diäthylaminoäthylchlorid, Äthylenbromhydrin, Chlormethyläthyläther, 2-Bromäthylacetat, 1-Chlor-2-(N,N-dimethylcarbamoyloxy)-äthan, p-Chlorbenzoylchlorid, Acetylchlorid, Benzoylchlorid, Propionylchlorid, 2-Bromäthylacetat, Dimethylaminopropylchlorid, 2-Bromäthyläthyläther und 2-Bromäthylbenzoat.

Die andere Gruppe von Verbindungen, die wie oben angegeben als Alkylierungsmittel eingesetzt werden können, lässt sich durch die allgemeine Formel  $(R)_2SO_4$  ausdrücken, worin R ein niederes Alkylradikal wie Methyl oder Äthyl sein kann. Dimethylschwefelsäure ist das typischste Beispiel.

Die Reaktion wird erfindungsgemäß vorzugsweise in Gegenwart von Metallverbindungen wie Natriumalkoholat, Natriumamid und Natriumhydrid, organischen Basen wie Pyridin und Trimethylamin, oder anorganischen Basen wie Alkalihydroxid oder Alkalicarbonat durchgeführt, und die darzustellenden Verbindungen lassen sich in extrem guter Ausbeute gewinnen, insbesondere wenn das vorgenannte Metalloxid benutzt wird.

Da die Umsetzung erfindungsgemäß gewöhnlich in einem organischen Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid o.dgl. erfolgt, lässt sie sich innerhalb eines weiten

Temperaturbereiches durchführen. Die Reaktionstemperatur ist also nicht kritisch, sondern man kann bei Raumtemperatur ebenso wie in der Wärme oder der Kälte arbeiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine ausgeprägte antiinflammatorische und analgetische Wirkung, wie aus den Versuchsbeispielen hervorgeht, die im nachstehenden aufgeführt sind.

#### Beispiele

Es wurde die akute Toxicität, die entzündungshemmende Wirkung und der analgetische Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen untersucht.

#### Prüfung der akuten Toxicität

Die Verbindungen wurden in Form von Traganth-Emulsionen peritoneal in gesunde DD-Mäuse von 15 bis 20 g gespritzt, und der LD<sub>50</sub>-Wert sowie seine Grenzen 95%iger Zuverlässigkeit wurde nach der Litchfield-Wilcoxon-Methode aus der Letalzahl nach 72 Stunden berechnet.

#### Untersuchung der entzündungshemmenden Wirkung

Die untersuchten Verbindungen wurden in den Magen von gesunden weiblichen Wistar-Ratten von 100 bis 140 g eingespritzt. Nach 60 Minuten wurde Carragheenim (1 %, 0,1 ml) als inflammatorische Substanz hypodermisch in die Sohlen der Ratten-Hinterbeine eingespritzt, und die prozentuale Hemmung der Oedembildung wurde bestimmt, indem das jeweils entstandene Oedem der untersuchten Ratten mit denen von solchen Ratten verglichen wurde, denen keine Testverbindung verabreicht worden war. Die gegebene Dosis betrug 200 mg/kg, und die mittlere Hemmung wurde jeweils an Gruppen von 4 bis 5 Ratten geprüft.

**2120663**

- 5 -

Bei der Durchführung dieser Untersuchungen wurden nicht nur die erfindungsgemäßen Verbindungen geprüft, sondern auch die herkömmlichen Verbindungen wie Mefenaminsäure und Flufenaminsäure wurden dem gleichen Test unterworfen.

Die Ergebnisse der erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst und denen von Mefenaminsäure und Flufenaminsäure zum Vergleich gegenübergestellt.

- 6 -

Verbindungen	akute Toxicität LD <sub>50</sub> (Grenzwerte mit 95%iger Zuver- lässigkeit) mg/kg	inflammatorische Wirkung Carragheenim- Ödem-Hemmung
1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-methyl-2,4(1H, 3H)- chinazolindion	360 (340-381)	+++
1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3- äthyl-2,4(1H, 3H)- chinazolindion	373 (341-408)	++++
1-(3'-Trifluormethyl)-3- (2"-chloräthyl)-2,4(1H, 3H)- chinazolindion	> 800	+++
1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-diäthylaminoäthyl)- 2,4(1H, 3H)-chinazolindion- hydrochlorid	158 (137-182)	++++
1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-hydroxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion	253 (220-291)	++++
1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-äthoxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion	460 (430-492)	++++
1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-acetoxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion	> 400	+++
1-(3'-Chorphenyl)-3-äthyl- 2,4(1H, 3H)-chinazolindion	> 800	++++
1-(3'-Chlorphenyl)-3-(2"- hydroxyäthyl)-2,4(1H, 3H)- chinazolindion	> 400	++++
1-(3'-Fluorphenyl)-3-äthyl- 2,4-(1H, 3H)-chinazolindion	> 400	++++
Mefensäureamid	420 (395-458)	+++
Flufensäureamid	200 (180-222)	+++

In der vorstehenden Tabelle bedeutet +++, daß die mittlere Hemmung 30 - 39 % und ++++ mehr als 40 % betrug.

Untersuchung des analgetischen Effekts  
Morphin-Methode nach Haffner

Die Untersuchung wurde durchgeführt, indem an gesunden männlichen DD-Mäusen von 15 - 17 g, wobei eine einzelne Gruppe aus zehn Mäusen bestand, die Verzögerung der Kopfwende-Reaktion bei Nadeldruck auf die Schwanzwurzel bei gleichzeitiger Anwendung des Schwellenwertes von Morphinhydrochlorid (2,5 mg/kg sc.) ermittelt wurde. Die diesem Versuch unterworfenen Verbindungen wurden 30 Minuten vor Verabreichung des Morphins in den Mägen gespritzt, und aus den Ergebnissen wurde der ED<sub>50</sub>-Wert sowie die Grenzwerte mit 95%iger Zuverlässigkeit nach der Litchfield-Wilcoxon-Methode errechnet.

Essigsäure-Reaktion

Diese Untersuchung wurde durchgeführt, indem gesunde männliche DD-Mäuse von 15 - 17 g in Gruppen von sechs bis acht auf die Verzögerung der Streck- oder Krümmungserscheinungen nach peritonealer Injektion von 0,1 ml/10 g 0,6%iger Essigsäure untersucht wurden. Die diesem Test unterworfenen Verbindungen wurden 30 Minuten vor Verabreichung der Essigsäure in den Mägen eingespritzt, und die Werte von ED<sub>50</sub> und 95%iger Zuverlässigkeit wurden aus den Ergebnissen nach der Litchfield-Wilcoxon-Methode errechnet.

Bei den Untersuchungen wurden nicht nur die erfundungsgemäßen Verbindungen geprüft, sondern auch die herkömmlichen Verbindungen Nefenaminsäuren, Flufenaminsäure und Aminopyrin wurden in gleicher Weise untersucht. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle gegenübergestellt.

Verbindungen	Untersuchungsmethode Essigsäurereaktion $ED_{50}$ = mg/kg 95% Zuverlässigkeit)	Haffnersche Morphin- methode $ED_{50}$ = mg/kg 95 % Zuverl.)
1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-äthyl-2,4(1H, 3H)- chinazolindion	100 33 % Spitze	148 (135-163)
1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-hydroxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion	35 (28-43)	38 (26-54)
1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-äthoxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion	200 60 % Spitze	100 60% Spitze
1-(3'-Trifluormethylphenyl)- 3-(2"-acetoxyäthyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion	94 (70-126)	124 (114-135)
1-(3'-Chlorphenyl)-3-äthyl- 2,4(1H, 3H)-chinazolindion	177 (140-223)	100 60% Spitze
1-(3'-Chlorphenyl)-3-(2"- hydroxyäthyl)-2,4(1H, 3H)- chinazolindion	56 (44-72)	75 55% Spitze
1-(3'-Chlorphenyl)-3-(2"- äthoxyäthyl)-2,4(1H, 3H)- chinazolindion	82 (50-134)	130 50% Spitze
1-(3'-Chlorphenyl)-3-(2"- acetoxyäthyl)-2,4(1H, 3H)- chinazolindion	65 (45-94)	75 60% Spitze
Aminopyrin	93 (60-143)	65 (45-94)
Mefenaminsäure	134 (100-180)	140 (114-172)
Flufenaminsäure	170 (121-238)	200 35% Spitze

Die Erfindung ist im nachstehenden beispielsweise erläutert.

Beispiele von erfindungsgemäß hergestellten Chinazolindion-Derivaten:

1-(n-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion wurde mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R X umgesetzt:

2120663

Alkylierungsmittel	Bruttoformel	Schmelz- od. Siedepunkt °C	umkristallisiert aus	Aussehen
Produkt			Methanol	farblose Prismen
Br-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp 153	"	"
Br-CH <sub>2</sub> <sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp 131-3	"	"
Br-CH <sub>2</sub> <sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> <sub>2</sub>CH<sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp 111-3	"	"
Br-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp 102-3	"	"
Br-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp 77-8	"	"
Br-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp 123-4	"	"
Cl-CH <sub>2</sub> <sub>2</sub>-Cl	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp 196-7	Äthanol	"
Cl-CH <sub>2</sub> <sub>2</sub>-OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp 203-4	"	"

109846 / 1957

2120663

Alkylierungsmittel	Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt °C aus	umkristallisiert aus	Aussehen
Br-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp 134-135	Methanol	farblose Prismen
Cl-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<sup>CH <sub>3</sub> </sup>-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Smp 137-138 (Chlorid)	Athanol + n-Hexan	" "
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N<sup>CH <sub>3</sub> </sup>-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Smp 245 (Chlorid)	Athylacetat	" "
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N<sup>CH <sub>3</sub> </sup>-CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Smp 225-226 (Chlorid)	" "	" "
Cl-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N<sup>C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> </sup>-CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Smp 180-181 (Chlorid)	" "	" "
Cl-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(H)-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	Smp 272-273 (Dichlorid)	Athanol	" "
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(H)-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Smp 252-253 (Chlorid)	Chloroform + n-Hexan	hellgelbe Prismen
Cl <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp 106-107	Methanol	farblose Prismen

109846 / 1957

2120663

Alkylierungsmittel	Produkt	Schmelz-od. Siedepunkt °C	umkristallisiert aus	Aussehen
CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -OH	Bruttoformel  C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Smp. 154-5,5	Rthenol	farblose Prismen
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 11,7-8	Methanol	" "
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Sdp. 205	-	hellgelbes Öl
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 155-6	Methanol	farblose Prismen
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Sdp. 235	-	hellgelbes Öl
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 127,5-8,5	Methanol	farblose Prismen
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Smp. 104-5	"	" "
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Smp. 150-1	"	" "

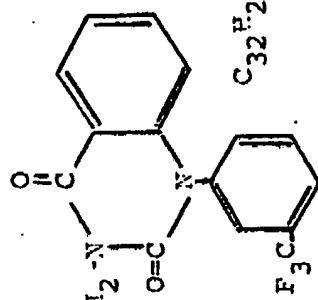
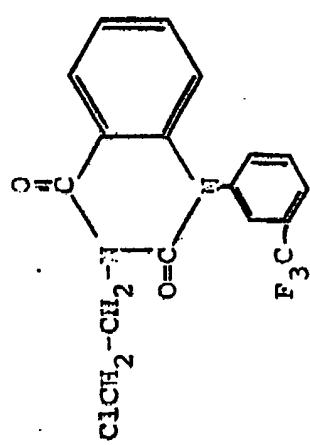
109846 / 1957

120663

- 12 -

Produkt	Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt °C	unkristallisiert aus	Aussehen
Alkylierungsmittel				
Cl-CH <sub>2</sub> -COCl <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 104-5	Ethanol	farblose Prismen

109846 / 1957



2120663

Allklylierungsmittel	Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt °C	umkristallisiert aus	Aussehen
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	Smp. 90-1	Methanol	farblose Prismen
Cl-CO-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Smp. 153-4	"	"
Cl-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 177,5-178,5	"	farblose Nadeln
Br-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Br	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp. 144,5-145,5	"	farblose Prismen
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp. 122,5-123,5	"	farblose Nadeln
CE <sub>3</sub> Cl-CH- 	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp. 142,9-143,5	"	farblose Prismen
Br-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-CO- 	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Smp. 157-8	"	"

109846 / 1957

BAD ORIGINAL

Im nachfolgenden wurde die oben genannte Verbindung 1-(m-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolinium mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R X umgesetzt.

Alkylierungsmittel	Produkt	Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt °C aus	umkristallisiert aus	Aussehen	
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OOCCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Smp. 115,5-116,5	Methanol	farblose Prismen		
JCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp. 147,5-148,5	"	"	"	14
Br CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 109-10	"	"	"	1
Br CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp. 185,5-186,5	"	"	"	
J CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp. 187,5-188,5	Athanol	farblose Prismen		
Br CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 155-7	Methanol	"	"	
Br CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 161,5-162	Methanol + Wasser	"	"	
Br CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClBrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp. 184-186	Dimethylformamid	hellgelbe Prismen		

-109846 / 1957

2120663

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben genannten Verbindung 1-(m-Bromphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolinium mit verschiedenen Alkylierungsprodukten des Typs R X

2120663

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(o,m-Dimethylphenyl)-2,4-(1,3H)-chinazolindion mit zwei verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs RX

Alkylierungsmittel	Produkt	Schnellz-od. siedepunkt °C	umkristallisiert aus	Aussehen
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	Smp. 181-183	Methanol + Dimethylformamid	hellgelbe Prismen
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	Smp. 104-106	Methanol	farblose Nadeln
- Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(p-Fluorophenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindion mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs RX				
$\text{JCH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$	Smp. 213-215	Methanol + Dimethylformamid	farblose Prismen
$3\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$	Smp. 144-146	Methanol	"
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_2$	Smp. 205-209	Dimethylformamid	"

109846 / 1957

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben erwähnten Verbindung 1-(m-Methylphenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolinidion mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs RX

Maketylierungsmittel	Produkt Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt °C	umkristallisiert aus	Aussehen
J CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp. 139,5-140,5	lethanol	farblose Prismen
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OOCCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Smp. 150-151	Methanol + Dimethylformamid	" " "
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 136-137	lethanol	" " "
109846 / 1957				
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 164-165	lethanol	farblose Prismen

Es folgt das Bezugssprodukt der oben angegebenen Verbindung 1-(m-Methoxyphenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolinidion mit Athyljodid.

20663

2120663

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(*p*-methoxyphenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolinon mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs  $\text{P}^N$ :

Alkylierungsmittel	Produkt	Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt $\text{O}_C$	umkristallisiert aus	Aussehen
$\text{J CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$		Smp. 191-193	Ethanol + Dimethylformamid	farblose Prismen
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$		Smp. 134,5-135,5	Methanol	"
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$		Smp. 136-138	"	"
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$		Smp. 166,5-163	"	"

109846 / 1957

- 17 -

2120663

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(p-Chlorphenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolinion mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs  $\text{R}_2\text{X}$

Produkt	Alkylierungsmittel	Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt $^{\circ}\text{C}$	umkristallisiert aus	Aussehen
$\text{JCH}_2\text{CH}_3$		$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$	Smp. 160-163	Methanol	farblose Prismen
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$		$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$	Smp. 144-145	"	farblose Tafeln
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$		$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$	Smp. 145-147	Athanol	<sup>18</sup> hellgelbe Prismen
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$		$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2$	Smp. 169-170	"	farblose Prismen
$\text{ClCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$		$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$	Smp. 134-135	Methanol	" " "
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$		$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$	Smp. 145-146	Methanol	farblose Tafeln

109846 / 1957

2120663

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(o-Chlorphenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolinium mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs RX:

Alkylierungsmittel	Produkt	Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt °C	unrегистриert aus	Aussehen
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Smp. 144-145	"	Iathanol	farblose Prismen
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 129-130	"	"	farblose Tädeln
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 149-152	"	"	farblose Prismen
J CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp. 179-180	Iathanol	"	"
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 115-116	"	"	"
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Smp. 136-137	Iethanol	"	"
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 149-150,5	"	"	"

109846 / 1957

120663

Alkylierungsmittel	Produkt	Bruttoformel	Schmelz- und Siedepunkt °C	umkristallisiert aus	Aussehen	
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$		Smp. 136,5-139,5	Iethanol		farblose Prismen
$\text{ClCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$		Smp. 127-129	"	"	"
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$		Smp. 170-171	"	"	"
$\text{J CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$		Smp. 141-146	"	"	"
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$		Smp. 121-123	"	"	"
$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$		Smp. 132-134	"	"	"
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$		Smp. 140-141,5	"	"	Nadeln

109846 / 1957

2120663

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(o,m-Dichlorphenyl)-2,4 (1E,3E)-chinazolinion mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs E.N.

Alkylierungsmittel	Produkt	Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt °C aus	umkristallisiert aus	Aussehen
J CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Smp. 166-167,5	Methanol		farblose Prismen
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 102,5-104	"	"	"
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Smp. 144,5-146	Methanol + Wasser		farblose Nadeln

109846 / 1957

BAD ORIGINAL

?120663

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-(m,p-Dichlorphenyl)-2,4 (1H,3H)-chinazolindion mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R X :

Alkylierungsmittel	Produkt	Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt °C	umkristallisiert aus	Aussehen
J CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		Smp. 139-141	Methanol	farblose Prismen
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		Smp. 120-121	"	Nadeln - 22-
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		Smp. 114-115,5	"	"
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		Smp. 145-147	"	hellgelbe Prismen
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		Smp. 155-156	Ethanol Dimethylformatid	farblose Prismen
J CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>				farblose Prismen

Es folgen Umsetzungsprodukte der oben angegebenen Verbindung 1-Phenyl-2,4 (1H,3H)-chinazolindion mit verschiedenen Alkylierungsmitteln des Typs R X:

J CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		Smp. 196,5-197,5	Ethanol	farblose Prismen
-----------------------------------	---	--	------------------	---------	------------------

109846 / 1957

2120663

Alkylierungsmittel	Produkt	Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt °C	umkristallisiert aus	Aussehen
J CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		Smp. 106-107	Ethanol + Wasser	farblose Prismen
C1CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		Smp. 164-165	Ethanol	" "
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		Smp. 205,5-208	"	" "
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		Smp. 93 - 95	"	" "
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OOCCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		Smp. 159-160,5	"	" "
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> CIN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		Smp. 214,7-216,5	Dimethylformamid	" "
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> CIN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		Smp. 153-154	Ethanol	hellgelbe Prismen
CH <sub>3</sub>					
C1CHCOOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		Smp. 129-130	"	" "
BrCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>		Smp. 159,5-160,5		gelbe Nadeln
C1CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- 	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		Smp. 188-190	Dimethylformamid	farblose Nadeln

109846 / 1957

120663

24

Alkylierungsmittel	Bruttoformel	Schmelz-od. Siedepunkt °C	umkristallisiert aus	Aussehen
<chem>C1CH2-</chem> Cl	<chem>C23H15ClN4O4</chem>	Smp. 179-180	Methanol	farblose Nadeln
<chem>C1CH2-</chem> OCH <sub>3</sub>	<chem>C22H18N2O3</chem>	Smp. 178-179	Methanol + Dimethylformamid	farblose Prismen

109846/1957

Verfahrensbeispiele zur Herstellung von Chinazolindion-Derivaten nach der Erfindung

Beispiel 1

Eine Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindion, 1,3 g Dimethylsulfat und 30 ml Aceton wurde 2 Stunden auf einem Wasserbad auf 50 - 70°C erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde zur Neutralisation unter Kühlung in eine 20%ige Natriumhydroxid-Lösung gegossen. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol wurden 4,1 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-methyl-2,4(1H,3H)-chinazolindion in Form von farblosen Prismen erhalten.

Schmelzpunkt und Analysenwerte dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 139 - 189,5°C

Bruttoformel C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung (theoretisch) C:60,00 H:3,46 N:3,75

Elementarzusammensetzung (gefunden) C:60,01 H:3,66 N:3,46

Beispiel 2

5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindion und 50 ml getrocknetes Dimethylformamid wurden mit 1 g 50%igem Natriumhydroxid versetzt und 7 Stunden gerührt. Dann wurden 3,6 g Ethyljodid zugegeben und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vors. ungedecktem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde mit Wasser versetzt. Die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 5 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-ethyl-2,4(1H,3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren:

Schmelzpunkt 156 - 157°C

Bruttoformel C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch	C:61,07	H:3,92	N:8,38
gefunden	C:61,07	H:3,98	N:8,32

Beispiel 3

0,6 g metallisches Natrium wurde zu 10 ml n-Butylalkohol hinzugegeben. Das gebildete Natriumbutylalkoholat wurde mit einer Lösung von 6,5 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in 20 ml getrocknetem Dimethylformamid versetzt. Die Mischung wurde zunächst 1 Stunde und dann nach Zugabe von 10,5 g n-Butylbromid weiter 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Ganze wurde dann mit Wasser versetzt, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 6,1 g farblose Prismen von 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(n-butyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 126 - 127°C

Bruttoformel C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:62,98 H:4,73 N:7,73

gefunden C:63,39 H:5,04 N:7,95

Beispiel 4

0,5 g Natriumamid wurde zu einer Mischung von 3,6 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid hinzugegeben und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 5,9 g Isoamyljodid zugesetzt. Nach 3-stündiger Reaktion bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen.

- 27 -

Die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. 3,9 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(iso-amyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion wurden in Form von farblosen Prismen erhalten.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 115 - 115,5°C

Bruttoformel C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:63,82 H:5,09 N:7,44

gefunden C:63,95 H:5,18 N:7,38

#### Beispiel 5

1 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 4 g Benzylbromid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 6 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-benzyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 183 - 184°C

Bruttoformel C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:66,66 H:3,81 N:7,07

gefunden C:66,67 H:3,90 N:6,79

- 23 -  
28

Beispiel 6

1,3 g 50%iges Natriumhydroxid wurden zu einer Mischung von 7 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugegeben, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 4,3 g 1-Brom-2-Chloräthan zugesetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Äthylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 6,3 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(2"-chloräthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 136 - 137°C

Bruttoformel C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:55,37 H:3,28 N:7,60

gefunden C:55,17 H:3,39 N:7,50

Beispiel 7

1 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 4,5 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugegeben, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 4,5 g Diäthylaminoäthylchlorid zugesetzt, und die Mischung wurde 3 Stunden auf 40 - 45°C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde mit Wasser versetzt. Dabei wurde eine ölige Substanz erhalten. Diese Substanz wurde mit Äther extrahiert, und nach der Entfernung des Wassers wurde eine 23%ige äthanolische Salzsäure zur Neutralisation unter Kühlung zugegeben. Nun wurde

109846/1957

das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde aus Äthanol und Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt 6,2 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(2"-diäthylaminoäthyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindion-hydrochlorid in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 229 - 230°C

Bruttoformel C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

#### Elementarzusammensetzung

theoretisch C:57,08 H:5,25 N:9,51

gefunden C:57,05 H:5,47 N:9,43

#### Beispiel 8

2,4 g 50%iges Natriumhydroxid wurden zu einer Mischung von 9,2 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 80 ml getrocknetem Dimethylformamid zugegeben, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurde Äthylenbromhydrin zugesetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 10 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(2"-hydroxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 138 - 139°C

Bruttoformel C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

#### Elementarzusammensetzung

theoretisch C:58,29 H:3,74 N:8,00

gefunden C:58,40 H:3,71 N:8,11

Beispiel 9

1 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugegeben, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3,4 g Chlormethyläthyläther zugesetzt und 3 Stunden zur Reaktion gebracht. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Äthylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 5 g 1-(3'-trifluormethylphenyl)-3-äthoxymethyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 157,5 - 159°C

Bruttoformel C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:59,34 H:4,15 N:7,69

gefunden C:59,61 H:4,42 N:7,58

Beispiel 10

1 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugegeben, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 6,7 g Bromäthylacetat zugesetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 5,7 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(2"-acetoxyäthyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

2120663

- 31 -

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren  
wie folgt:

Schmelzpunkt 111,5 - 112°C

Bruttoformel C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:58,16 H:3,85 N:7,14

gefunden C:58,28 H:3,64 N:7,15

Beispiel 11

0,5 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von  
2,7 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion  
und 20 ml getrocknetem Dimethylformamid zugesetzt  
und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurde eine Lösung  
aus 3,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-monochlormethoxy-  
methyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in 20 ml getrocknetem  
Dimethyl-formamid beigefügt, und die Mischung wurde 4 Stunden  
bei Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wurde das Lösungs-  
mittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand  
mit Wasser aufgenommen, und die entstandenen Kristalle wur-  
den abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol und  
Athylacetat umkristallisiert. Man erhielt 58 g bis-[3-(1-3'-  
Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion]-methyläther  
in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren

wie folgt:

Schmelzpunkt 114 - 114,5°C

Bruttoformel C<sub>32</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:58,72 H:3,08 N:8,56

gefunden C:58,90 H:2,86 N:8,57

109846 / 1957

Beispiel 12

1 g 50%iges Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 4,3 g 1-Chlor-2-(N,N-dimethylcarbamoyloxy)-äthan beigefügt und 4 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und unter Kühlung aufbewahrt. Es entstanden Kristalle, die dann aus Methylalkohol umkristallisiert wurden. Man erhielt 5,2 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(2"-N,N-dimethylcarbamoyloxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 157 - 158°C

Bruttoformel C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:57,01 H:4,31 N:9,97

gefunden C:57,23 H:4,20 N:10,0

Beispiel 13

1 g Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 5,4 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 4 g p-Chlorbenzoylchlorid zugesetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 5,7 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-(4"-Chlorbenzoyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

2120663

- 33 -

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 196 - 197°C

Bruttoformel C<sub>22</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:61,33 H:3,28 N:6,50

gefunden C:61,45 H:3,32 N:6,33

Beispiel 14

0,7 g Natriumhydroxid wurde zu einer Mischung von 3,1 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 2 g Acetylchlorid zugetropft und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 2,5 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-acetyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren

wie folgt:

Schmelzpunkt 165 - 166°C

Bruttoformel C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:58,62 H:3,18 N:8,05

gefunden C:58,87 H:3,26 N:7,91

Beispiel 15

Eine Lösung aus einer Mischung von 2 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion, 30 ml getrocknetem Dimethylformamid und 1,6 g getrocknetem Pyridin wurde auf

109846 / 1957

2120663

- 34 -

80°C erwärmt. Dann wurden 4,2 g Benzoylchlorid zugetropft und 3 Stunden bei 80 - 90°C zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Ganze filtriert, das Filtrat wurde unter verminderem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 1,8 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-benzoyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 166 - 167°C

Bruttoformel C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:64,39 H:3,19 N:6,83

gefunden C:64,24 H:3,30 N:6,87

#### Beispiel 16

Eine Lösung aus einer Mischung von 3 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-2,4 (1H, 3H)-chinazolindion, 30 ml Dimethylformamid und 4 g Triäthylamin wurde auf 80°C erwärmt. Dann wurden 2,8 g Propionylchlorid zugetropft und 3 Stunden bei 80 - 90°C zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Ganze filtriert, das Filtrat wurde unter verminderem Druck bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 2,8 g 1-(3'-Trifluormethylphenyl)-3-propionyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Nadeln.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren

wie folgt:

Schmelzpunkt 177,5 - 178,5°C

Bruttoformel C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

109846/1957

2120663

- 95 -  
35

Elementarzusammensetzung

theoretisch	C:56,02	H:3,96	N:10,32
gefunden	C:56,21	H:3,83	N:10,24

Beispiel 17

Eine Mischung aus 5 g 1-(3'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion, 1,3 g Dimethylsulfat und 50 ml Aceton wurde 2 Stunden auf einem Wasserbad auf 50 - 70°C erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand wurde zwecks Neutralisation unter Kühlung in eine 50%ige Natriumhydroxid-Lösung gegossen. Die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Es wurden 4,2 g 1-(3'-Chlorphenyl)-3-methyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen erhalten.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt	223 - 226°C
Bruttoformel	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch	C:62,84	H:3,87	N:9,77
gefunden	C:62,75	H:3,84	N:9,79

Beispiel 18

Zu einer Mischung von 4,1 g 1-(3'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 1 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3,3 g Glycerin- $\alpha$ -monochlorhydrin beigegeben und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle

109846 / 1957

wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert.  
Es wurden 4,2 g 1-(3'-Chlorphenyl)-3-(2",3"-dihydroxypropyl)  
2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Nadeln erhalten.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren  
wie folgt:

Schmelzpunkt 163 - 164°C

Bruttoformel C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:58,88 H:4,36 N:8,08

gefunden C:59,08 H:4,37 N:8,07

Beispiel 19

Zu einer Mischung von 1,5 g 1-(2',3'-Dichlorphenyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrockneten Dimethylformamid wurde 0,5 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 5 g 2-Bromäthylacetat beigegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und die entstandenen Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 1,7 g 1-(2',3'-Dichlorphenyl)-3-(2"-acetoxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolin-dion in Form farbloser Nadeln.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren

wie folgt:

Schmelzpunkt 183,5 - 184,5°C

Bruttoformel C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:54,98 H:3,59 N:7,13

gefunden C:55,00 H:3,53 N:7,14

Beispiel 20

0,6 g metallisches Natrium wurde in 10 ml Äthylalkohol eingebracht, wobei sich das Äthylat bildete. Dann wurde eine Lösung von 5,8 g 1-(2'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in 20 ml getrocknetem Dimethylformamid und anschließend 6,6 g Äthyljodid zugesetzt. Das Ganze wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach der Zugabe von Wasser wurden die entstandenen Kristalle abfiltriert, getrocknet und aus Äthylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 5,4 g 1-(2'-Chlorphenyl)-3-äthyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 145 - 146°C

Bruttoformel C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:63,90 H:4,36 N:9,31

gefunden C:63,96 H:4,27 N:9,42

Beispiel 21

Zu einer Mischung von 2,7 g 1-(4'-Chlorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 0,7 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3,6 g Dimethylamino-propylchlorid beigegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Äthylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 2,9 g farblose Nadeln von 1-(4'-Chlorphenyl)-3-(dimethylaminopropyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

109846/1957

- 38 -

Schmelzpunkt 164,5 - 165,5°C

Bruttoformel C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:63,77 H:5,63 N:11,74

gefunden C:63,62 H:5,65 N:11,50

Beispiel 22

zu einer Mischung von 4,5 g 1-(3',4'-Dichlorphenyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion und 40 ml Dimethylformamid wurden 1,1 g Natriumamid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 7,3 g Äthylbromacetat beigegeben und 1 Stunde zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Dimethylformamid und Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 4,6 g 1-(3',4'-Dichlorphenyl)-3-äthylacetat-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 157,5 - 158,5°C

Bruttoformel C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:54,98 H:3,59 N:7,12

gefunden C:54,93 H:3,53 N:7,06

Beispiel 23

zu einer Mischung von 1,7 g 1-(2',6'-Dichlorphenyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 0,6 g 50%iges Natriumhydroxid zugegeben, und die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur umgesetzt.

- 39 -

Dann wurden 5 g Äthyljodid beigegeben, und die Mischung wurde nochmals 2 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 1,5 g 1-(2',6'-Dichlorphenyl)-3-äthyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 174,5 - 175,5°C

Bruttoformel  $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:57,33 H:3,61 N:8,36

gefunden C:57,43 H:3,49 N:8,34

#### Beispiel 24

Zu einer Mischung von 3 g 1-(3'-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 0,8 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3,7 g Äthylenbromhydrin beigegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die entstandenen Kristalle wurden aus einem Lösungsmittelgemisch von Methylalkohol und Wasser umkristallisiert. Man erhielt 2,9 g 1-(3'-Fluorphenyl)-3-(2"-hydroxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 136,5 - 137,5°C

Bruttoformel  $C_{16}H_{13}FN_2O_3$

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:63,99 H:4,36 N:9,33

- 40 -

gefunden C:64,15 H:4,07 N:9,37

Beispiel 25

Eine Mischung von 1,8 g 1-(4'-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion, 3 g Diäthylsulfat und 50 ml Aceton wurde auf einem Wasserbad 2 Stunden auf 50 - 70°C erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand wurde zwecks Neutralisation unter Kühlen in eine 20%ige Natriumhydroxid-Lösung gegossen. Die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus einem Lösungsmittelgemisch von Methylalkohol und Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhielt 1,6 g 1-(4'-Fluorphenyl)-3-äthyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 213 - 215°C

Bruttoformel C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:67,60 H:4,61 N:9,85

gefunden C:67,51 H:4,38 N:9,91

Beispiel 26

Zu einer Mischung von 1,8 g 1-(4'-Fluorphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 0,7 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3,2 g 2-Bromäthyl-äthyläther beigefügt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, die Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Methylalkohol und Wasser umkristallisiert. Man erhielt 1,8 g 1-(4'-Fluorphenyl)-3-(2"-äthoxyäthyl)-2,4(H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Nadeln.

109846 / 1957

- 41 -

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren  
wie folgt:

Schmelzpunkt 112 - 113°C

Bruttoformel C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:65,85 H:5,22 N:8,53

gefunden C:65,79 H:5,34 N:8,64

### Beispiel 27

Zu einer Mischung von 2 g 1-(3'-Bromphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde 0,4 g 50%iges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde gerührt. Dann wurden 5 g 2-Bromäthylacetat beigegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 1,8 g 1-(3'-Bromphenyl)-3-(2"-acetoxyäthyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren

wie folgt:

Schmelzpunkt 145 - 146°C

Bruttoformel C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:53,61 H:3,75 N:6,95

gefunden C:53,46 H:3,71 N:6,80

### Beispiel 28

Metallisches Natrium wurde in einer Menge von 0,6 g zu 10 ml Äthylalkohol gegeben, um das Xthylat zu bilden. Dann wurde eine Lösung aus 5,3 g 1-(2',3'-Dimethylphenyl)-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion in 20 ml getrocknetem Dimethylformamid

und ferner 4,6 g Xthyljodid beigefügt, und die Mischung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach der Zugabe von Wasser wurden die gebildeten Kristalle abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhält 4,7 g 1-(2',3'-Dimethylphenyl)-3-Athyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Nadeln.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 202 - 205°C

Bruttoformel C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:73,45 H:6,16 N:9,52

gefunden C:72,80 H:5,93 N:9,64

#### Beispiel 29

Eine Mischung von 1,5 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde mit 0,5 g 50%igem Natriumhydroxid versetzt und 1 Stunde gerührt. Dann wurden 5 g 2-Bromäthylacetat zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhält 1,8 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-3-(2"-acetoxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 130 - 131°C

Bruttoformel C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:64,40 H:5,12 N:7,91

gefunden C:64,52 H:4,96 N:7,85

Beispiel 30

Eine Mischung von 1 g 1-(4'-Äthoxyphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 20 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde mit 0,2 g Natriumamid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 1,9 g Bromchloräthan beigefügt, und die Mischung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 1,0 g 1-(4'-Äthoxyphenyl)-3-(2"-Chloräthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form von farblosen Nadeln.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren wie folgt:

Schmelzpunkt 144 - 146°C

Bruttoformel C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:62,70 H:4,97 N:8,12

gefunden C:62,66 H:4,96 N:8,25

Beispiel 31

Eine Mischung aus 2,4 g 1-Phenyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde mit 0,6 g 50%igen Natriumhydroxid versetzt und 1 Stunde gerührt. Dann wurden 6,8 g 2-Brommethylbenzoat zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden aus einem Lösungsmittelgemisch von Dimethylformamid und Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 3,9 g 1-Phenyl-3-(2"-Benzoyloxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion.

- 44 -

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren  
wie folgt:

Schmelzpunkt 150,5 - 151°C

Bruttoformel C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:71,49 H:4,70 N:7,25

gefunden C:71,41 H:4,79 N:7,35

### Beispiel 32

2,8 g Propionylchlorid wurden zu einer gemischten Lösung aus 5,6 g 1-Phenyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion, 30 ml getrocknetem Dimethylformamid und 4 g Triäthylamin zugetropft, und das Ganze wurde 3 Stunden bei 80 - 90°C umgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 2,3 g 1-Phenyl-3-propionyl-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form farbloser Nadeln.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren

wie folgt:

Schmelzpunkt 154 - 155°C

Bruttoformel C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Elementarzusammensetzung

theoretisch C:69,37 H:4,79 N:9,52

gefunden C:69,21 H:4,87 N:9,31

### Beispiel 33

Eine Mischung aus 1,9 g 1-(3'-Methylphenyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion und 30 ml getrocknetem Dimethylformamid wurde mit 0,7 g 50%igem Natriumhydroxid umgesetzt und 1 Stunde gerührt. Dann wurden 3 g Athylenbromhydrin beige-

2120663

- 45 -

fügt und 3 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht.  
Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderem  
Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser aufge-  
nommen und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und  
aus einem Lösungsmittelgemisch von Methylalkohol und Wasser  
umkristallisiert. Man erhielt 1,9 g 1-(3'-Methylphenyl)-  
3-(2"-hydroxyäthyl)-2,4(1H, 3H)-chinazolindion in Form  
farbloser Prismen.

Schmelzpunkt und Analysenergebnisse dieser Substanz waren  
wie folgt:

Schmelzpunkt 152 - 154°C

Bruttoformel C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

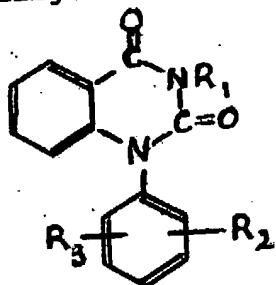
Elementarzusammensetzung

theoretisch C:68,91 H:5,44 N:9,45

gefunden C:68,74 H:5,24 N:9,45

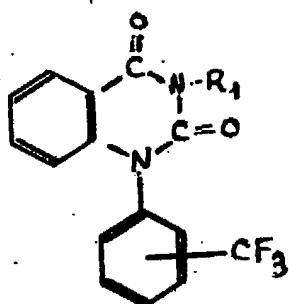
Patentansprüche

1. Chinazolindion-Derivate, gekennzeichnet durch die folgende allgemeine Formel

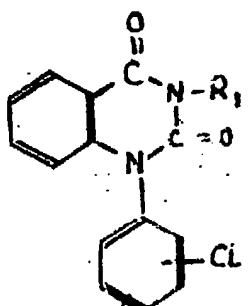


worin  $R_1$  Alkyl, substituiertes Alkyl oder Acyl, und  $R_2$  und/oder  $R_3$  Wasserstoff,  $CF_3$ , ein oder mehrere der Halogenatome Cl, Br und F, Methyl, Methoxy oder Äthoxy bedeuten.

2. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

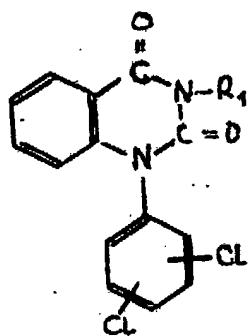


3. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

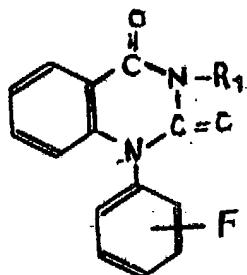


109846 / 1957

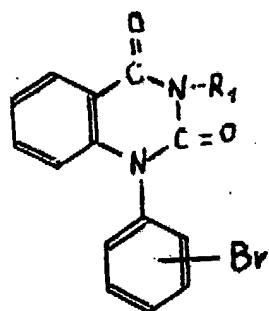
4. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



5. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

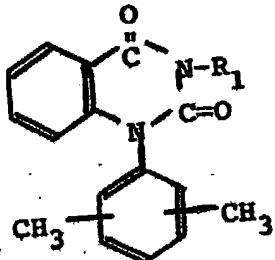


6. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

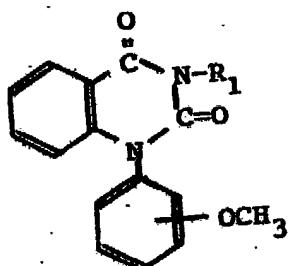


- 48 -

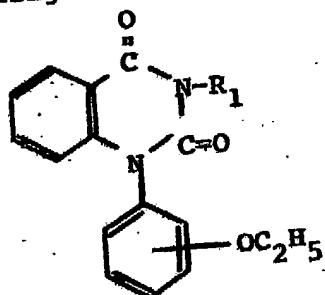
7. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



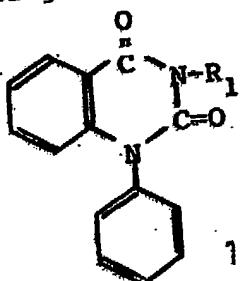
8. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



9. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



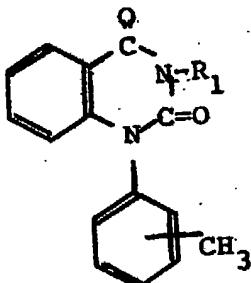
10. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



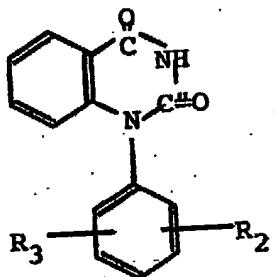
109846 / 1957

- 49 -

11. Chinazolindion-Derivat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



12. Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-Derivaten nach einem der Ansprüche 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> Wasserstoff, CF<sub>3</sub>, eines oder mehrere der Halogenatome Cl, Br und F, Methyl, Methoxy oder Äthoxy bedeuten, mit einem Alkylierungsmittel umsetzt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkylierungsmittel eine Verbindung der allgemeinen Formel R<sub>1</sub>X verwendet, in der R<sub>1</sub> Alkyl, substituiertes Alkyl oder Acyl bedeutet.

14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkylierungsmittel eine Verbindung der allgemeinen Formel (R)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> verwendet, in der R ein niederes Alkyl-Radikal bedeutet.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 - 14, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion in Gegenwart einer

2120663

- 50 -

Metallverbindung, insbesondere Natriumalkoholat, Natriumamid und Natriumhydrid, einer organischen Base, insbesondere Pyridin und Trimethylamin, oder einer anorganischen Base, insbesondere Alkalihydroxid und Alkalicarbonat, bewirkt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 - 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel durchführt.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man als organisches Lösungsmittel Aceton oder Dimethylformamid verwendet.

109846 / 1957

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**